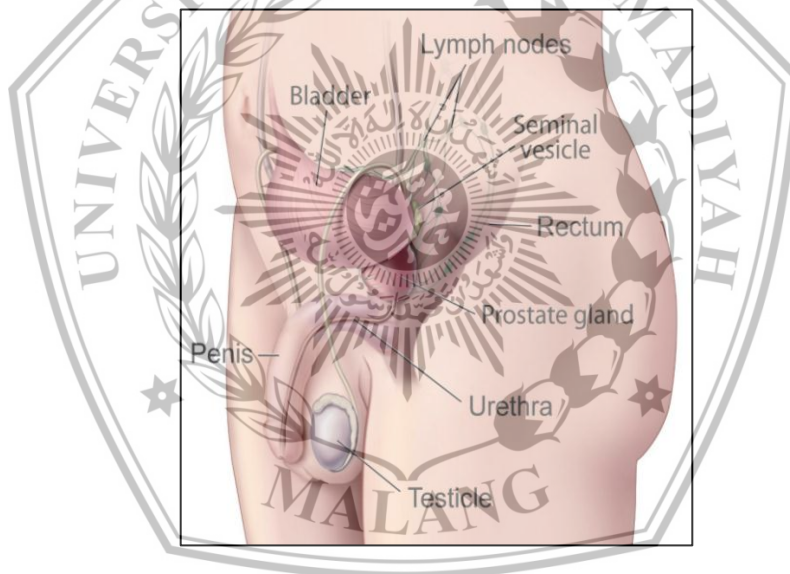


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Fisiologi Kelenjar Prostat

Prostat merupakan bagian dari glandular atau kelenjar, yang strukturnya merupakan fibromuskuler yang memiliki ukuran sebesar biji kenari yang mengelilingi bagian pangkal dari uretra pria yang terletak di dasar kandung kemih (Martinez dan Satheesh, 2012). Prostat berfungsi mengekskresikan cairan dengan jumlah yang 20%-40% dari volume ejakulasi dan menyediakan sekresi yang bersifat antibakteri, yang dimana dapat bersifat antibakteri bila konsentrasi zink yang tinggi pada cairan tersebut. Prostat normal pada pria dewasa memiliki berat sekitar 15-20 gram (DiPiero *et al.*, 2011)



Gambar 2.1 Anatomi kelenjar prostat (Alam., 2003)

Prostat umumnya terdiri dari tiga zona yang berbeda yaitu zona sentral, zona perifer, dan zona transisi yang berdekatan dengan uretra. BPH berkembang dengan hampir secara khusus di zona transisi, sedangkan kangner prostat berkembang pada zona perifer (Kirby dan Gilling 2010). Prostat normal umumnya terdiri dari stroma dengan jumlah yang lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan epitel dengan rasio stroma : epitel yaitu 2 : 1. (Dipiro *et al.*, 2011).

Epitalium pada prostat terdiri dari 2 kompartemen seluler utama yaitu sel epitel dan sel stroma. Kompartemen epitel prostet terdiri dari sel-sel epitel basal,

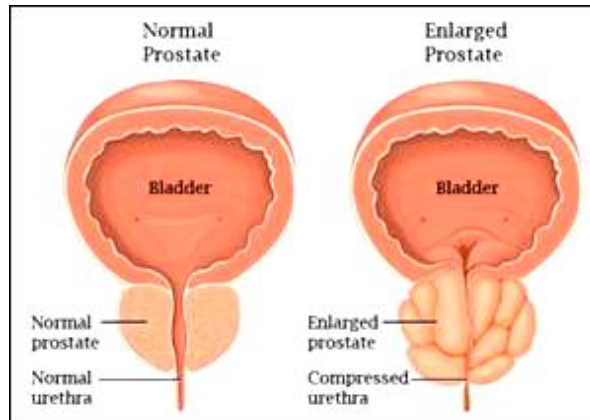
intermediet, dan sel neuroendrokin serta sel epitel sekretori luminal. Kompartemen stroma berfungsi sebagai dukungan struktural yang utamanya terdiri dari jaringan ikat, sel-sel otot polos, dan fibroblast (Berman *et al.*, 2012)

Prostat menghasilkan suatu cairan yang merupakan salah satu komponen dari cairan ejakulat. Cairan ini dialirkan melalui duktus sekretorius dan bermuara di uretra posterior untuk kemudian dikeluarkan bersama cairan semen yang lain pada saat ejakulasi. Volume cairan prostat merupakan $\pm 25\%$ dari seluruh volume ejakulat. Dalam kondisi normal, urin di uretra melewati prostat tanpa komplikasi apapun. Prostat membesar perlahan sepanjang hidup manusia yang berpotensi menyebabkan penyumbatan uretra pada saat seorang pria mencapai lima puluhan atau enam puluhan. Jika kelenjar ini mengalami hiperplasia jinak maka dapat menyebabkan kesulitan buang air kecil atau bahkan akhirnya ketidakmampuan untuk buang air kecil (Purnomo., 2003)

2.2 Definisi *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) atau yang dikenal pembesaran prostat jinak sering ditemukan pada pria dengan usia lanjut. BPH adalah kondisi dimana terjadinya ketidakseimbangan antara sel *proliferasi* dan *apoptosis* dalam prostat. BPH terjadi pada saat nodul mikroskopis yang semakin berkembang biak sehingga dapat memperbesar dua jaringan yaitu jaringan kelenjar prostat dan stroma (Ventura *et al.*, 2011).

Keadaan ini akibat dari pembesaran kelenjar prostat atau *Benign Prostate Enlargement* (BPE) yang menyebabkan terjadinya obstruksi pada leher buli-buli dan uretra atau dikenal sebagai *Bladder Outlet Obstruction* (BOO). Obstruksi yang khusus disebabkan oleh pembesaran kelenjar prostat disebut sebagai *Benign Prostate Obstruction* (BPO). Obstruksi ini lama kelamaan dapat menimbulkan perubahan struktur buli-buli maupun ginjal sehingga menyebabkan komplikasi pada saluran kemih atas maupun bawah (Emberton *et al.*, 2008).



Gambar 2.2 Prostat Normal dan *Benign Prostatic Hyperplasia* (Light., 2017)

2.3 Epidemiologi *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

Umumnya proses hiperplasia mulai pada umur 30 tahun, dengan kejadian 8% pada pria 30-40 tahun, 40-50% pada pria berumur 51-60 thn dan pada umur lebih dari 80 thn angka kejadian lebih dari 80%. Pada umur 30-40 tahun terjadi hiperplasia mikroskopis, 40-50 tahun hyperplasia makroskopis dan setelah umur 50 tahun hiperplasia sudah menimbulkan gejala klinik. (Berry MJ, Collin MN 2004, Palinrungi AM, 2008).

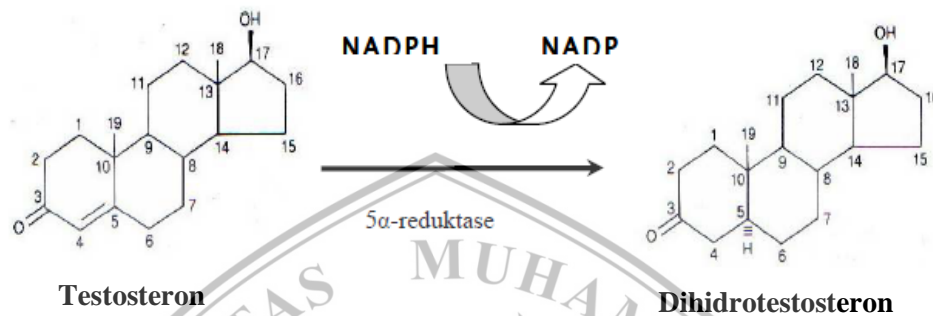
Menurut penelitian secara global prevalensi, lebih dari 50% pria berusia 60 tahun atau lebih insidennya memuncak menjadi 90% pada pria 85 tahun atau lebih (Yoshida *et al.*, 2011). Sedangkan berdasarkan bukti mikroskopis histologi nodular hiperplasia dapatkan sekitar 20% pria 40 tahun, meningkat hingga 70% dengan umur 60 tahun dan 90% dengan umur 70 tahun (Deep *et al.*, 2010). Di Indonesia BPH merupakan kelainan urologi kedua setelah batu saluran kemih dan diperkirakan 50% pada pria berusia diatas 50 tahun. Di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo (RSCM) Jakarta ditemukan rata-rata 150 sampai 200 penderita pembesaran prostat setiap tahunnya yang memerlukan operasi, dan kecenderungan angka tersebut terus meningkat. (Pakasi, 2009).

2.4 Etiologi *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

Hingga sekarang, penyebab BPH masih belum dapat diketahui secara pasti, tetapi beberapa hipotesis menyebutkan bahwa BPH erat kaitannya dengan peningkatan kadar dihidrotestosteron (DHT) dan proses penuaan. Beberapa hipotesis yang diduga sebagai penyebab timbulnya hiperplasia prostat:

2.4.1 Teori Dihidrotestosteron

Pertumbuhan kelenjar prostat sangat tergantung pada hormon testosteron. Dimana pada kelenjar prostat, hormon ini akan dirubah menjadi metabolit aktif dihidrotestosteron (DHT) dengan bantuan enzim 5α - reduktase. DHT inilah yang secara langsung memicu m-RNA di dalam sel-sel kelenjar prostat untuk mensintesis *protein growth factor* yang memacu pertumbuhan kelenjar prostat.



Gambar 2.3 Perubahan testosteron menjadi dihidrotestosteron oleh enzim 5α -reduktase

Pada berbagai penelitian, aktivitas enzim 5α – reduktase dan jumlah reseptor androgen lebih banyak pada BPH. Hal ini menyebabkan sel-sel prostat menjadi lebih sensitif terhadap DHT sehingga replikasi sel lebih banyak terjadi dibandingkan dengan prostat normal.

2.4.2 Ketidakseimbangan Antara Estrogen-Testosteron

Pada usia yang makin tua, kadar testosteron makin menurun, sedangkan kadar estrogen relatif tetap, sehingga perbandingan estrogen : testosteron relatif meningkat. Estrogen di dalam prostat berperan dalam terjadinya proliferasi sel-sel kelenjar prostat dengan cara meningkatkan sensitivitas sel-sel prostat terhadap rangsangan hormon androgen, meningkatkan jumlah reseptor androgen dan menurunkan jumlah kematian sel-sel prostat (apoptosis). Akibatnya, dengan testosteron yang menurun merangsang terbentuknya sel-sel baru, tetapi sel-sel prostat yang telah ada mempunyai umur yang lebih panjang sehingga massa prostat menjadi lebih besar.

2.4.3 Teori Intraksi Stroma dan Epitel

Defrensiasi dan pertumbuhan sel epitel secara tidak langsung dikontrol Oleh sel-sel stroma melalui suatu mediator (*growth factor*) tertentu. Setelah sel-sel stroma mendapat stimulasi dari DHT dan estradiol, sel-sel stroma mensintesis

growth factor yang selanjutnya mempengaruhi sel-sel epitel secara parakrin. Stimulasi itu menyebabkan terjadinya proliferasi sel-sel epitel maupun sel stroma (Purnomo, 2011).

2.4.4 Berkurangnya Kematian Sel Prostat

Apoptosis sel pada sel prostat adalah mekanisme fisiologik homeostatis kelenjar prostat. Pada jaringan nomal, terdapat keseimbangan antara laju proliferasi sel dengan kematian sel. Berkurangnya jumlah sel-sel prostat yang apoptosis menyebabkan jumlah sel-sel prostat secara keseluruhan makin meningkat sehingga mengakibatkan pertambahan massa prostat. Diduga hormon androgen berperan dalam menghambat proses kematian sel karena setelah dilakukan kastrasi, terjadi peningkatan aktivitas kematian sel kelenjar prostat.

2.4.5 Teori Sel Stem

Untuk mengganti sel-sel yang telah mengalami apoptosis, selalu dibentuk sel-sel baru. Dalam kelenjar prostat dikenal suatu sel stem, yaitu sel yang mempunyai kemampuan berproliferasi sangat ekstensif. Kehidupan sel ini bergantung pada hormon androgen, dimana jika kadarnya menurun (misalnya pada kastrasi), menyebabkan terjadinya apoptosis. Sehingga terjadinya proliferasi sel-sel pada BPH diduga sebagai ketidaktepatan aktivitas sel stem sehingga terjadi produksi yang berlebihan sel stroma maupun sel epitel.

2.5 Patofisiologis *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

Patofisiologi dari penyakit BPH yaitu terjadinya peningkatan jumlah sel-sel stroma dan sel-sel epitel yang berada didaerah prostat sehingga menyebabkan penyempitan pada lumen ureter pars prostatika (Sujiyati *et al.*, 2010). Dengan terjadinya sumbatan tersebut, maka dapat mengakibatkan kesulitan dalam mengeluarkan urin. Hal inilah yang memicu buli-buli pada daerah prostat untuk lebih kuat dalam berkontraksi mengeluarkan urin. Terjadinya kontraksi yang kuat secara terus menerus dapat mengakibatkan perubahan struktur anatomik pada buli-buli tersebut, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) (Lee Marry., 2008). Dengan terjadinya pembesaran secara terus menerus pada kelenjar prostat dapat mengakibatkan sumbatan pada aliran keluarnya urine yang beresiko menyebabkan hydronefrosis, hydroureter bahkan bisa mengakibatkan kerusakan pada ginjal (Sujiyati *et al.*, 2010).

2.6 Manifestasi Klinik *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

BPH merupakan penyakit progresif yang umumnya berhubungan dengan LUTS (*Lower Urinary Track Symptoms*) (Shrivatava & Gupta, 2012). LUTS terjadi karena terdapat kelainan struktural atau fungsional dalam satu atau beberapa bagian dari saluran kemih bawah yang terdiri dari kandung kemih, leher kandung kemih, prostat, mekanisme *sphincter distal*, dan uretra. Dari beberapa catatan, LUTS terjadi karena kelainan perifer atau sistem saraf pusat yang mengontrol saluran kemih bawah. (McVary and Roehrborn, 2010). Untuk menilai tingkat keparahan dari keluhan pada sistem saluran kemih bawah, beberapa ahli urologi membuat sistem skoring yang secara subyektif dapat diisi dan dihitung sendiri oleh pasien. Sistem skoring yang dianjurkan oleh WHO adalah IPPS (*International Prostatic Symptom Score*).

Tabel II.1 Kategori BPH Berdasarkan Gejala dan Tanda Penyakit

Gejala	Skor IPSS	Gejala dan tanda penyakit
Ringan	0-7	<ul style="list-style-type: none"> • Asimtomatik, gejala atau tanda yang tidak disadari oleh pasien. • Laju aliran urin puncak < 10 ml/s • Post-voide residual urine (volume urin residual setelah pengosongan) atau volume urin sisa > 25-50 ml • Peningkatan BUN dan serum kreatinin
Sedang	8-19	Semua tanda-tanda pada gejala ringan di tambah gejala obstruksi dan gejala iritatif
Berat	20-35	Semua tanda-tanda gejala sedang ditambah dengan satu atau lebih komplikasi BPH

Analisis gejala ini terdiri atas tujuh pertanyaan yang berhubungan dengan keluhan LUTS yang masing-masing memiliki nilai 0 hingga 5 dengan total maksimum dan satu pertanyaan mengenai kualitas hidup (*quality of life* atau QoL). Skor total akan digunakan dalam menentukan pembagian dari gejala LUTS yang dibagi atas 3 bagian yaitu ringan (IPSS 0-7), sedang (IPSS 8-19) atau berat (IPSS 20-35) tergantung pada banyaknya gejala yang mengganggu kualitas hidup

dan aktivitas penderita. Skor ini berguna untuk menilai dan memantau keadaan pasien BPH. IPSS terdiri dari 7 pertanyaan kuesioner yang masing-masing memiliki nilai 0 hingga 5 dengan total maksimum 35. Kuesioner IPSS ini biasanya dibagikan kepada pasien dan diharapkan pasien masing-masing bisa mengisi sendiri setiap pertanyaan yang di berikan. Berat-ringannya keluhan BPH dapat digolongkan berdasarkan skor yang di peroleh. (Kapoor, 2012).

Tabel II.2 Kuesioner Penentuan Skor IPSS (International Prostate Symptoms Score). (Mochtar, *et al.*, 2015.)

No.	DALAM 1 BULAN TERAKHIR	Tidak pernah	Kurang dari sehari sekali dalam lima hari	Kurang dari setengah	Kadang-kadang (sekitar 50%)	Lebih dari setengah	Hampir selalu	Skor
1.	Seberapa sering anda merasa masih ada sisa selesai kencing?	0	1	2	3	4	5	
2.	Seberapa sering anda harus kembali kencing dalam waktu kurang dari 2 jam setelah selesai kencing?	0	1	2	3	4	5	
3.	Seberapa sering anda mendapatkan bahwa anda kencing terputus-putus	0	1	2	3	4	5	
4.	Seberapa sering anda merasa sulit untuk menahan kencing?	0	1	2	3	4	5	

5.	Apakah sering pancaran kencing anda lemah?	0	1	2	3	4	5	
6.	Seberapa sering anda harus mengejan untuk mulai kencing?	0	1	2	3	4	5	
		Tidak pernah	1 kali	2 kali	3 kali	4 kali	5 kali atau lebih	Skor
7.	Seberapa sering anda harus bangun untuk kencing sejak mulai tidur pada malam hari hingga bangun di pagi hari?	0	1	2	3	4	5	
TOTAL IPSS SKOR (Pertanyaan 1-7) :								
TOTAL SKOR : 0-7 Gejala Ringan ; 8-9 Gejala Sedang ; 20-35 Gejala Berat								

2.7 Komplikasi *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH) ★

Komplikasi yang dapat terjadi pada *Benign Prostatic Hyperplasia* adalah biasanya retensi kronik yang dapat menyebabkan refluks vesiko-ureter, hidroureter dan hidronefrosis. Hidroureter dan hidronefrosis dapat terjadi karena produksi urin terus berlanjut maka pada suatu saat buli-buli tidak mampu lagi menampung urin yang akan mengakibatkan tekanan intravesika meningkat sehingga menyebabkan penurunan fungsi ginjal. Proses perusakan ginjal dapat dipercepat bila terjadi infeksi pada waktu miksi. Kemudian komplikasi lainnya adalah hernia/hemoroid, kerusakan traktus urinarius bagian atas akibat dari obstruksi kronik mengakibatkan penderita harus mengejan pada miksi yang menyebabkan peningkatan tekanan intraabdomen yang akan menimbulkan hernia dan hemoroid. hematuria, sistitis dan pielonefritis (Andra dan Yessie., 2013). Stasis urin dalam vesiko urinaria akan membentuk batu endapan yang menambah

keluhan iritasi dan hematuria. Selain itu, stasis urin dalam vesika urinaria menjadikan media pertumbuhan mikroorganisme, yang dapat menyebabkan sistitis dan bila terjadi refluks menyebabkan pyelonefritis (Sjamsuhidajat dan de Jong, 2005).

2.8 Diagnosis *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

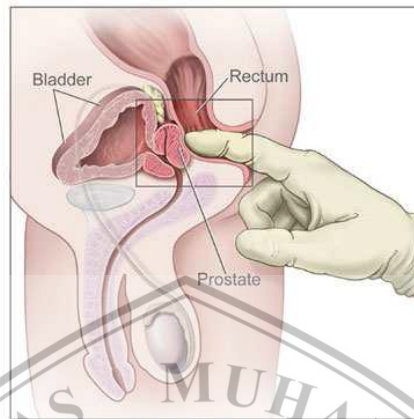
Pemeriksaan awal dapat dilakukan anamnesis untuk mengetahui riwayat penyakit pasien kemudian dilakukan pemeriksaan fisik dan dilakukan pengukuran pengosongan yang meliputi laju rata-rata aliran urin, laju puncak aliran urin, serta volume residual urin setelah dilakukan pengosongan. Dilakukan pengukuran kadar serum PSA (*Prostate Specific Antigen*) dan pemeriksaan rektal yang bertujuan untuk memperkirakan ukuran prostate pada pasien (Kapoor *et al.*, 2012). Pemeriksaan rektal dapat pula dijadikan sebagai pemeriksaan fisik pada pasien. Pemeriksaan fisik pada pasien BPH dapat dilakukan dengan cara colok dubur (*Digital Rectal Examination*) yang dimana akan dijumpai pembesaran prostat teraba simetris dengan konsistensi yang kenyal adanya pendorongan prostat ke arah rektum. Pada keadaan normal prostat teraba berada di garis tengah. Sedangkan PSA digunakan untuk membedakan antara BPH dengan kanker prostat, walaupun PSA sendiri bukan merupakan penanda yang spesifik untuk menentukan kanker prostat. Serum PSA digunakan untuk mendeteksi sejauh mana perjalanan penyakit dari BPH. Semakin tinggi kadar serum PSA maka hal ini akan mengakibatkan pertumbuhan prostat yang semakin cepat dan PSA ini juga digunakan untuk mengetahui besarnya volume dari kelenjar prostat (Kapoor *et al.*, 2012).

2.9 Pemeriksaan *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

2.9.1 Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik mungkin didapatkan buli-buli yang penuh dan teraba massa kistik di daerah supra simphysis akibat retensi urin. Pemeriksaan colok dubur atau *Digital Rectal Examination* (DRE) merupakan pemeriksaan fisik yang penting pada BPH, karena dapat menilai tonus sfingter ani, pembesaran atau ukuran prostat dan kecurigaan adanya keganasan seperti nodul atau perabaan yang keras. Pada pemeriksaan ini dinilai besarnya prostat, konsistensi, cekungan tengah, simetri, indurasi, krepitasi dan ada tidaknya nodul.

Colok dubur pada BPH menunjukkan konsistensi prostat kenyal, seperti meraba ujung hidung, lobus kanan dan kiri simetris, dan tidak didapatkan nodul. Sedangkan pada karsinoma prostat, konsistensi prostat keras dan teraba nodul, dan mungkin antara lobus prostat tidak simetri

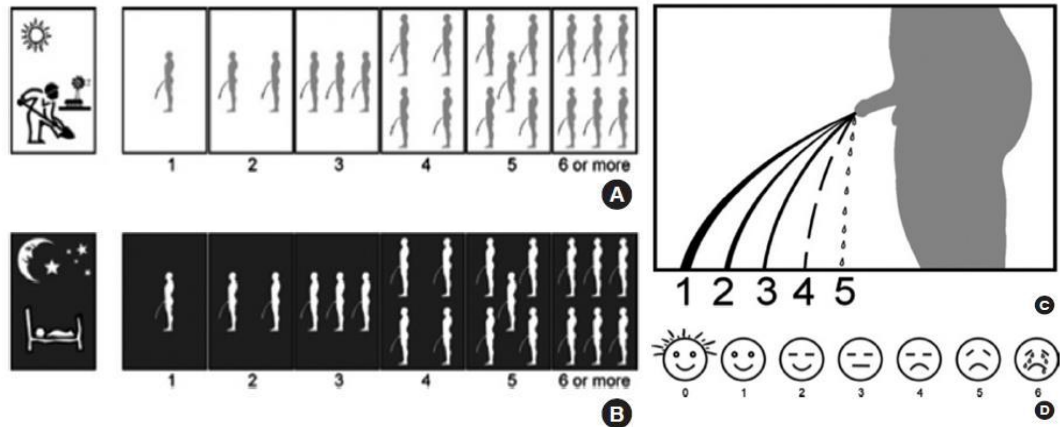


Gambar 2.4 Pemeriksaan colok dubur (Anonim, 2008)

2.9.2 Pemeringkatan Gejala

Berdasarkan persetujuan *World Health Organization* (WHO) penggunaan indeks gejala untuk BPH yang dikembangkan oleh *American Urological Association* (AUA) pada tahun 1992 digunakan sebagai alat penilaian gejala BPH di seluruh dunia. Alat tersebut dikenal sebagai *International Prostate Symptom Score* (IPSS) (Afriansyah *et al.*, 2014) atau AUA-SI (*Symptom Index*). IPSS dapat digunakan untuk mengevaluasi LUTSs pada pasien BPH (Martinez dan Satheesh, 2012).

IPSS digunakan untuk menilai keparahan mendasar dari prostat, perkembangan penyakit, dan efektivitas terapi yang berbeda (Brodeur, 2013). Namun, IPSS memiliki beberapa kelemahan dalam penilaian LUTSs dimana kuesioner IPSS dapat valid untuk mengukur keparahan penyakit pada populasi terpelajar saja sehingga pasien dengan pendidikan rendah dan buta aksara tidak dapat melaporkan gejala yang dialaminya secara benar. Oleh sebab itu, Van der Walt *et al.* mengembangkan sebuah alat yaitu *Visual Prostate Symptom Score* (VPSS) yang berisi gambar-gambar yang mewakili gejala LUTSs termasuk frekuensi, nokturia, dan pancaran urin yang lemah serta empat pictogram yang menunjukkan tingkat QoL (Afriansyah *et al.*, 2014).



Gambar 2.5 Visual Prostate Symptom Score (VPSS) untuk mengevaluasi frekuensi (A), nokturia (B), dan aliran urin (C), serta QoL (D) (Martinez dan Satheesh, 2012).

2.9.3 Pemeriksaan Laboratorium

Sedimen urin diperiksa untuk mencari kemungkinan adanya proses infeksi atau inflamasi pada saluran kemih. Obstruksi uretra menyebabkan bendungan saluran kemih sehingga mengganggu faal ginjal karena adanya penyulit seperti hidronefrosis menyebabkan infeksi dan urolithiasis. Pemeriksaan kultur urin berguna untuk mencari jenis kuman yang menyebabkan infeksi dan sekaligus menentukan sensitivitas kuman terhadap beberapa antimikroba yang diujikan. Pemeriksaan sitologi urin digunakan untuk pemeriksaan sitopatologi sel-sel urotelium yang terlepas dan terikut urin. Pemeriksaan gula darah untuk mendeteksi adanya diabetes mellitus yang dapat menimbulkan kelainan persarafan pada buli-buli. Jika dicurigai adanya keganasan prostat perlu diperiksa penanda tumor prostat (PSA).

2.10 Penatalaksanaan Terapi *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

Tujuan terapi berdasarkan pedoman penatalaksanaan BPH di Indonesia yaitu dengan mengembalikan kualitas hidup pasien. Terapi yang diberikan sangat tergantung pada derajat keluhan, keadaan pasien, maupun kondisi objektif kesehatan pasien yang diakibatkan oleh penyakitnya. Pilihannya dapat dimulai dari tanpa terapi (*watchful waiting*), terapi farmakologi dan terapi intervensi.

Table II.3 Pengobatan untuk pasien dengan gejala ringan sampai berat pada BPH (AUA, 2010).

<i>Watchful Waiting</i>
<i>Medical Therapies</i>
<i>Alpha-Blockers</i>
- Alfuzosin
- Doxazosin
- Tamsulosin
- Terazosin
- Silodosin*
<i>5- Alpha-reductase inhibitors (5-ARIs)</i>
- Dutasteride
- Finasteride
<i>Minimally Invasive Therapies</i>
- Transurethral needle ablation (TUNA)
- Transurethral microwave thermotherapy (TUMT)
<i>Surgical Therapies</i>
- Open prostatectomy
- Transurethral holmium laser ablation of the prostate (HoLAP)
- Transurethral holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP)
- Holmium laser resection of the prostate (HoLRP)
- Photoselective vaporization of the prostate (PVP)
- Transurethral incision of the prostate (TUIP)
- Transurethral vaporization of the prostate (TUVP)
- Transurethral resection of the prostate (TURP)

2.10.1 Terapi Pemantauan Perjalanan Penyakit Pasien (*Watchful Waiting*)

Watchful waiting atau surveilans aktif adalah strategi penanganan yang lebih disukai untuk pasien BPH dengan gejala ringan yaitu pasien dengan LUTSs sekunder dengan skor IPSS <8 dan pasien dengan gejala sedang atau berat dengan skor IPSS rata-rata lebih dari atau sama dengan 8 yang tidak terganggu oleh LUTSs yang mereka alami serta belum mengalami komplikasi LUTs dan BOO (AUA, 2010). Pada *watchful waiting* tetap diberikan intervensi berupa perubahan gaya hidup seperti mengurangi asupan cairan terutama sebelum tidur, mengurangi konsumsi produk yang mengandung alkohol dan kafein, serta mengatur jadwal waktu berkemih (McNicholas *et al.*, 2012). Selain itu, juga menghindari penggunaan obat-obatan seperti dekongestan, antihistamin, antidepresan, dan diuretik, melatih kandung kemih untuk menahan lebih banyak urin untuk waktu

yang lebih lama, dan melatih otot-otot dasar panggul, serta mencegah dan mengobati sembelit (NIH, 2014).

2.10.2 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi diberikan pada pasien dengan tingkat BPH sedang, tetapi bisa juga sebagai langkah awal untuk terapi sementara pada pasien BPH tingkat berat. Tujuan diberikan terapi farmakologi yaitu mengurangi pembesaran kelenjar prostat, merelaksasikan otot polos prostatik, dan merelaksasikan otot detrusor kandung kemih. Golongan obat yang digunakan dalam terapi farmakologi yaitu golongan α -bloker dan golongan 5α -reductase inhibitor (Dipiro *et al.*, 2015).

2.10.2.1 Antagonis adrenergik- α

Awalnya antagonis adrenergik- α dikembangkan sebagai antihipertensi, pengobatan dengan antagonis adrenergik- α bertujuan menghambat kontraksi otot polos prostat sehingga mengurangi resistensi tonus leher buli-buli dan uretra. Alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin, dan silodosin disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan gejala saluran kemih pada pria. Beberapa golongan antagonis adrenergik- α dibagi atas dasar selektivitas untuk reseptor $\alpha 1$ -subtipe. Terazosin, doxazosin, dan alfuzosin yang nonselektif bekerja dengan memblokir $\alpha 1$ -subtipe pada reseptor yang sama. Tamsulosin dan silodosin blok $\alpha 1A$ -adrenergik reseptor lebih baik dari reseptor adrenergik dan $\alpha 1B$ - dianggap selektif untuk reseptor $\alpha 1$ - subtipe. Dalam percobaan acak melibatkan laki-laki dengan gejala *Benign Prostatic Hyperplasia*, didefinisikan terutama dengan gejala sedang sampai berat dengan gejala saluran kemih bawah digunakan untuk penurunan laju aliran kemih, antagonis adrenergik- α telah dikaitkan dengan klinis penting dalam penurunan skor AUASI 4 sampai 6 poin (Sarma and Wei, 2012).

2.10.2.2 Inhibitor 5α -reduktase

5α -reduktase inhibitor adalah obat yang digunakan pada pasien BPH dengan cara mencegah atau menghambat pengubahan testoteron menjadi dihidrotestoteron (DHT). Contoh obat ini adalah finasteride. Obat ini dapat mengurangi ukuran kelenjar prostat. Dibutuhkan waktu sekitar 6 bulan hingga 1 tahun untuk melihat efek maksimum pengobatan pada ukuran prostat maupun

pada gejala penyakit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *5 α -reduktase* inhibitor merupakan obat yang efektif dan aman untuk digunakan namun perbaikan gejala penyakit hanya dijumpai pada pasien dengan pembesaran prostat yang lebih dari 40 . Efek samping yang ditimbulkan antara lain turunnya libido, berkurangnya volume ejakulasi, dan impotensi (Purnomo., 2003). Obat *5 α -reduktase* inhibitor seperti finasteride diberikan dosis pada pasien BPH sebanyak 5mg/hari. Sedangkan dosis obat dutasteride diberikan 0.5mg/hari (McVery *et al*; MIMS., 2015).

2.10.3 Terapi Intervensi

Pemilihan pengobatan saat ini pada BPH adalah tindakan pembedahan dan terapi farmakologi. Tindakan pembedahan dilakukan dalam kasus BPH yang parah, berpotensi mengancam jiwa dan karena adanya komplikasi yang terjadi seperti retensi urin akut, infeksi berulang dan gagal ginjal. Dengan kasus demikian, tindakan pembedahan adalah pengobatan yang paling efektif (Ventura *et al*, 2011). Tindakan pembedahan di bagi menjadi 2 yaitu *Minimally Invasive Therapies* dan *Surgical Therapies*.

2.10.3.1 Minimally Invasive Therapies

2.10.3.1.1 Transurethral needle ablation (TUNA)

Pada tahun 1996, FDA menyetujui minimal invasif *transurethral needle ablation* (TUNA) sistem untuk pengobatan BPH. Sistem TUNA dilakukan dengan cara memberikan tingkat rendah energi frekuensi radio yang menimbulkan panas mencapai 100 °C sehingga dapat menyebabkan rusaknya jaringan prostat yang berlebih. Sistem ini terdiri atas kateter TUNA yang dihubungkan dengan generator yang dapat membangkitkan energi pada frekuensi radio 490 kHz (Purnomo., 2003). Sistem TUNA meningkatkan aliran urin dan mengurangi gejala dengan efek samping yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan reseksi *transurethral* dari prostat (TURP).

2.10.3.1.2 Transurethral microwave thermotherapy (TUMT)

Pada tahun yang sama 1996, FDA juga menyetujui perangkat yang menggunakan gelombang mikro untuk memanaskan dan menghancurkan kelebihan jaringan prostat. Dalam prosedur yang disebut *transurethral microwave thermotherapy* (TUMT), dimana perangkat mengirim gelombang mikro-komputer

diatur melalui kateter yang sudah terpasang pada uretra untuk memanaskan dan menghancurkan bagian-bagian dari prostat yang berlebih (Reynard *et al.*, 2013). Setidaknya 915-1296 Mhz frekuensi yang di pancarkan melalui antenna yang di letakan dalam uretra. Sebuah sistem pendingin melindungi saluran kemih selama prosedur. Prosedur ini memakan waktu sekitar 1 jam dan dapat dilakukan secara rawat jalan tanpa anestesi umum. TUMT belum dilaporkan menyebabkan disfungsi ereksi atau *inkontinensia*. Meskipun terapi mikrowave tidak menyembuhkan BPH, namun dapat mengurangi frekuensi miksi, *urgensi*, dan mengejan saat miksi (McVary *et al.*, 2010).

2.10.3.2 Surgical Therapies

Beberapa dokter menyarankan penghapusan bagian prostat yang membesar sebagai solusi jangka panjang terbaik untuk pasien dengan BPH. Dengan operasi untuk BPH, hanya jaringan yang membesar menekan uretra dihapus, sisa bagian dalam jaringan dan kapsul luar yang tersisa utuh. Pembedahan biasanya mengurangi obstruksi dan pengosongan lengkap disebabkan oleh BPH. Bagian berikut ini menjelaskan jenis operasi yang digunakan.

2.10.3.2.1 Open prostatectomy

Open prostatectomy adalah sebuah prosedur BPH dengan kasus terutama jika prostat yang sangat besar, sebuah prostatektomi terbuka mungkin diperlukan. Dalam prosedur ini, sebuah insisi dibuat pada kulit perut bagian bawah sehingga dokter dapat mencapai dan menghapus inti dari prostat. Nyeri pasca operasi ringan sampai sedang. Pasien biasanya tinggal di rumah sakit selama beberapa hari dan pulang dengan kateter urin (Anonim, 2005).

2.10.3.2.2 Transurethral Resection of The Prostate (TURP)

TURP merupakan tindakan operasi endoskopi untuk penatalaksanaan pembesaran prostat jinak. Pada prosedur ini dipergunakan cairan *irigan* (pembilas) berupa larutan *non ionic* yang dimaksudkan agar tidak terjadi hantaran listrik pada saat operasi. Cairan yang sering digunakan dan harganya cukup murah yaitu H₂O steril (*aquades*). Namun mempunyai kerugian yang salah satunya adalah *aquades* sifatnya yang hipotonik, sehingga cairan ini dapat masuk ke sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah vena yang terbuka pada saat reseksi.

H₂O juga dapat menyebabkan terjadinya hiponatremia yang relatif relatif atau gejala intoksikasi air atau dikenal dengan *sindroma TURP*. Sindroma ini ditandai dengan pasien yang mulai gelisah, tekanan darah meningkat, dan terdapat bradikardi. Jika tidak segera diatasi, pasien dapat mengalami edema otak yang akhirnya jatuh dalam koma dan meninggal. Angka mortalitas sindroma TURP ini adalah sebesar 0,99 %. Untuk mengurangi resiko timbulnya sindroma TURP operator harus membatasi diri untuk tidak melakukan reseksi lebih dari 1 jam. Di samping itu beberapa operator memasang sistostomi suprapubik terlebih dahulu sebelum reseksi, sehingga dapat mengurangi penyerapan air ke sirkulasi sistemik. Penggunaan cairan *non ionik* lain selain H₂O yaitu glisin dapat mengurangi resiko hiponatremia pada TURP, tetapi karena harganya cukup mahal beberapa klinik urologi di Indonesia lebih memilih pemakaian aquades sebagai cairan irigasi. TURP merupakan standar emas atau pilihan utama pembedahan pada pasien BPH (Purnomo., 2003). Karena TURP merupakan prosedur yang sangat efisien dan aman untuk pasien dengan gejala LUTS sedang hingga berat (Pinheiro *et al.*, 2012).

2.8.3.2.3 *Transurethral Incision of The Prostate (TUIP)*

Pada prosedur ini dilakukan insisi pada kapsula prostatic secara posterior (McVary *et al.*, 2010). TUIP digunakan pada pasien yang memiliki volume prostat yang sangat kecil (50 ml). Sebelum melakukan tindakan ini, harus disingkirkan kemungkinan adanya karsinoma prostat dengan melakukan colok dubur, melakukan pemeriksaan ultrasonografi transrektal, dan pengukuran kadar PSA (Purnomo., 2003).

2.8.3.2.4 *Transurethral Electrovaporization of The Prostate (TUVF)*

Cara elektrovaporisasi prostat adalah sama dengan TURP, hanya saja teknik ini memakai *roller ball* yang spesifik dan dengan mesin diatermi yang cukup kuat, sehingga mampu membuat vaporisasi kelenjar prostat. Teknik ini cukup aman, tidak banyak menimbulkan perdarahan pada saat operasi, dan masa rawat di rumah sakit lebih singkat. Tetapi prosedur ini dapat menyebabkan efek samping iritasi (Purnomo., 2003).

2.8.3.2.5 Photoselective Vaporization of The Prostate (PVP)

Photoselective Vaporization of The Prostate (PVP) merupakan prosedur pembedahan prostat dengan cara menghancurkan kelebihan jaringan prostat dengan cara menembakkan sinar laser fiber 550 mikron. Prosedur ini bertujuan untuk memaksimalkan laju aliran urin (McVary *et al.*, 2010).

2.8.3.2.6 Holmium Laser Ablation of The Prostate (HoLAP)

Prosedur ini digunakan untuk mengobati jaringan prostat dengan cara menembakkan laser fiber 550 mikron dan dengan panjang gelombang 2120 nm yang dapat diserap terutama oleh air dan dapat menghasilkan penetrasi optik pada kedalaman 0,4 mm. Efek samping HoLAP sama dengan TURP yaitu infeksi dan perdarahan (McVary *et al.*, 2010).

2.8.3.2.7 Holmium Laser Enucleation of The Prostate (HoLEP)

Holmium Laser Enucleation of The Prostate merupakan prosedur yang digunakan pada pasien yang telah melakukan pembedahan dengan *open prostatectomy*. Pada prosedur ini dilakukan dengan cara memasukkan alat yang disebut *resectoscope* melalui penis kedalam uretra. Efek samping yang dapat terjadi yaitu perdarahan (McVary *et al.*, 2010).

2.8.3.2.8 Holmium Laser Resection of The Prostate (HoLRP)

Holmium Laser Resection of The Prostate merupakan prosedur dengan adenoma prostat yang direseksi menggunakan serat laser holmium. Pada prosedur ini dapat terjadi perdarahan sehingga perlu dilakukan transfusi darah dan dapat menyebabkan sindroma transuretral reseksi (McVary *et al.*, 2010).

2.11 Tinjauan Infeksi

2.11.1 Bedah Urologi

Tetapi pembedahan (operasi) adalah terapi yang tepat sebagai alternatif untuk pasien dengan gejala LUTS sedang atau parah serta untuk pasien dengan retensi urin akut. Terapi pembedahan paling baik pada tahun 1900-an adalah dengan prostatektomi akan tetapi sekarang digantikan oleh *Transurethral Resection Of Prostate* (TURP) (Dhingra and Bhagwat, 2011). TURP adalah prosedur pembedahan bersih terkontaminasi pada kasus *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH), komplikasi TURP meliputi hematuria, disuria, demam dan bakteriuria. Infeksi Saluran Kemih (ISK) pasca operasi disebabkan oleh bakteri

uretra yakni dengan posentase 6%-60% (Lawson, et al., 2013). Salah satu langkah untuk meminimalkan resiko infeksi adalah dengan cara pemberian antibiotik (Joice, et al., 2008).

Indikasi penggunaan antibiotik profilaksis didasarkan kelas operasi, yaitu operasi bersih dan bersih kontaminasi. Pemberian antibiotik sebelum, saat dan hingga 24 jam pasca operasi pada kasus yang secara klinis tidak didapatkan tanda-tanda infeksi dengan tujuan untuk mencegah terjadi infeksi luka operasi. Diharapkan pada saat operasi antibiotik di jaringan target operasi sudah mencapai kadar optimal yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Avenia, 2009). Prinsip penggunaan antibiotik profilaksis selain tepat dalam pemilihan jenis juga mempertimbangkan konsentrasi antibiotik dalam jaringan saat mulai dan selama operasi berlangsung (Kemenkes RI, 2011).

2.11.2 Infeksi Nosokomial

Infeksi nosokomial adalah suatu infeksi yang diperoleh atau dialami oleh pasien selama dirawat di rumah sakit dan menunjukkan gejala infeksi baru setelah 72 jam pasien berada di rumah sakit serta infeksi tersebut tidak ditemukan atau diderita pada saat pasien masuk ke rumah sakit (Olmsted, 1996). Salah satu infeksi nosokomial paling utama berasal dari luka pasca operasi yang merupakan penyebab utama morbiditas, mortalitas dan peningkatan biaya rumah sakit. Komplikasi yang dapat terjadi karena perawatan luka post operasi antara lain oedema, hematoma, perdarahan sekunder, luka robek, fistula, adesi atau timbulnya jaringan scar (Light, 2001).

Pasien akan terpapar berbagai macam mikroorganisme selama dirawat di rumah sakit. Kontak antara pasien dan berbagai macam mikroorganisme ini tidak selalu menimbulkan gejala klinis karena banyaknya faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya infeksi nosokomial. Kemungkinan terjadinya infeksi tergantung pada karakteristik mikroorganisme, resistensi terhadap zat-zat antibiotika, tingkat virulensi, dan banyaknya materi infeksius. Semua mikroorganisme termasuk bakteri, virus, jamur dan parasit dapat menyebabkan infeksi nosokomial. Infeksi ini dapat disebabkan oleh mikroorganisme yang didapat dari orang lain (*cross infection*) atau disebabkan oleh flora normal dari pasien itu sendiri (*endogenousinfection*). Kebanyakan infeksi yang terjadi di

rumah sakit lebih disebabkan karena faktor eksternal, yaitu penyakit yang penyebarannya melalui makanan dan udara dan benda atau bahan-bahan yang tidak steril. Penyakit yang didapat dari rumah sakit saat ini kebanyakan disebabkan oleh mikroorganisme yang umumnya selalu ada pada manusia yang sebelumnya tidak atau jarang menyebabkan penyakit pada orang normal (Ducel, G, 2002).

2.11.3 Infeksi Luka Operasi

Keadaan pra bedah adalah gambaran tingkat kondisi jaringan sebelum proses pembedahan (bersih, terkontaminasi, kotor). Sedangkan periopertif adalah gambaran tentang tingkat kondisi jaringan (steril kotor) saat pembedahan serta gambaran tentang perlakuan terhadap jaringan selama berlangsungna tindakan pembedahan. Tindakan pembedahan (operasi) dalam ilmu bedah berdasarkan pada tingkat kontamnasi atau resiko infeksi, dibagi menjadi empat klasifikasi secara bertingkat yaitu operasi bersih, operasi bersih terkontaminasi, operasi terkontaminasi, operasi kotor.

2.11.3.1 Operasi Bersih

Operasi pada keadaan prabedah tanpa adanya luka atau operasi yang melibatkan luka steril dan dilakukan dengan memperhatikan prosedur aseptik dan antiseptik. Sebagai catatan saluran pencernaan saluran pernapasan atau saluran perkemihan tidak dibuka. Kemungkinan terjadinya infeksi 1-5%.

2.11.3.2 Operasi Bersih Terkontaminasi

Operasi seperti pada keadaan di atas dengan daerah-daerah yang terlibat pembedahan seperti saluran napas, saluran kemih, atau pemasangan drain. Kemungkinan terjadinya infeksi 5-15%.

2.11.3.3 Operasi Terkontaminasi

Operasi yang dikerjakan dengan catatan daerah dengan luka yang telah terjadi 6-10 jam dengan atau tanpa benda asing; tidak ada tanda-tanda infeksi namun kontaminasi jelas karena saluran napas, cerna atau kemih dibuka; tindakan darurat yang mengabaikan prosedur aseptik-antiseptik. Kemungkinan terjadinya infeksi 15- 40%.

2.11.3.4 Operasi Kotor

Operasi yang melibatkan daerah dengan luka terbuka yang telah terjadi lebih dari 10 jam dengan kemungkinan terjadinya infeksi lebih dari 40%.

2.11.4 Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah istilah umum yang dipakai untuk menyatakan adanya invasi mikroorganisme pada saluran kemih (Purnomo, 2003). ISK dibedakan menjadi ISK simples dan kompleks. ISK simples adalah ISK yang normal tanpa kelainan struktural maupun fungsional saluran kemih, dan ISK kompleks adalah dengan ditemukannya kelainan anatomis maupun fungsional saluran kemih yang menyebabkan aliran balik atau refluk (Alatas, 2000). ISK dapat menyerang pasien dari segala usia mulai dari bayi yang baru lahir anak-anak, remaja hingga orang tua (Purnomo, 2003). Sekitar 50% anak usia kurang dari 5 tahun dengan ISK dan demam, juga menderita refluk vesikouretra (Schaeffer, 1995). Pada umumnya perempuan lebih sering mengalami episode ISK daripada laki-laki, karena uretra perempuan lebih pendek daripada laki-laki (Purnomo, 2003). Penelitian di laboratorium RS dr. Wahidin Sudirohusodo, *Escherichia coli* adalah bakteri penyebab infeksi saluran kemih paling banyak ditemukan dengan persentase sebesar 39,4%, diikuti dengan *Klebsiella pneumonia* di urutan kedua dengan persentase sebesar 26,3% (Samirah, *et al.*, 2006).

Faktor resiko terjadinya ISK adalah obstruksi saluran kemih, pemasangan instrument pada saluran kemih (kateter), disfungsi kandung kemih, immunosupresi, diabetes mellitus, kelainan struktural (misalnya refluks vesikoureter) dan kehamilan. Gambaran klinis dari infeksi saluran kemih bagian atas adalah demam, menggigil, nyeri pinggang, malaise, dan anoreksia. Sedangkan untuk gambaran klinis dari infeksi klinis dari infeksi saluran kemih bagian bawah adalah disuria, frekuensi, urgensi, hematuria, nyeri pada skrotum atau pada perineum (Pierce, *et al.*, 2007).

2.12 Tinjauan Antibiotik Profilaksis

2.12.1 Definisi Antibiotik Profilaksis

Antibiotik profilaksis adalah antibiotik yang digunakan bagi pasien yang belum terkena infeksi, tetapi pasien diduga mempunyai peluang besar untuk terinfeksi. Antibiotik profilaksis penggunaannya harus segera pada kasus yang

secara klinis tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi. Obat-obatan profilaksis harus diarahkan terhadap organisme yang mempunyai kemungkinan terbesar dapat menyebabkan infeksi. Antibiotika profilaksis pada pembedahan merupakan antibiotika yang diberikan pada penderita yang menjalani pembedahan sebelum adanya infeksi, tujuannya ialah untuk mencegah terjadinya infeksi akibat tindakan pembedahan seperti infeksi luka operasi (ILO) atau *surgical site infection* (SSI). ILO atau SSI menyebabkan sekitar 15% infeksi nosokomial yang pada akhirnya akan menyebabkan pasien harus dirawat lebih lama. Infeksi biasanya terjadi ketika terjadi translokasi flora endogenous ke organ yang secara normal harusnya steril. Namun selain itu, Infeksi juga dapat berasal dari bakteri dari luar tubuh. Beberapa faktor yang mempengaruhi infeksi ini misalnya kebersihan (sterilitas), daya tahan tubuh pasien, peningkatan jumlah bakteri patogen, dan lain lain (Kemenkes RI., 2011).

2.12.2 Tujuan Pemberian Antibiotik Profilaksis

Tujuan dari pemberian antibiotik profilaksis adalah untuk mengurangi insidensi terjadinya infeksi luka pasca bedah. Profilaksis merupakan prosedur yang berhubungan dengan angka infeksi yang tinggi. Antibiotik profilaksis berfungsi menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang paling mungkin akan mengkontaminasi. Penggunaan profilaksis yang tidak tepat dan tidak sesuai lama periode waktu penggunaannya dapat menyebabkan terjadinya peningkatan risiko efek samping dan akan menyebabkan organisme menjadi resistan (Kemenkes RI., 2011).

2.12.3 Prinsip Penggunaan Antibiotik Profilaksis

Pemberian antibiotik sebelum, saat dan hingga 24 jam pasca operasi pada kasus yang secara klinis tidak didapatkan tanda-tanda infeksi yang bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi luka operasi. Pada saat operasi, pemberian antibiotik di jaringan target operasi sudah mencapai kadar optimal yang efektif untuk menghambat pertumbuhan bakteri (Avenia., 2009 ; Fernsebner., 2005). Prinsip penggunaan antibiotik profilaksis selain tepat dalam pemilihan jenis juga mempertimbangkan konsentrasi antibiotik dalam jaringan saat mulai dan selama operasi berlangsung (Gruendemann., 2005).

2.12.4 Indikasi Penggunaan Antibiotik Profilaksis

Indikasi penggunaan antibiotik profilaksis didasarkan menurut kelas operasi yaitu operasi bersih, operasi bersih - kontaminasi, operasi kontaminasi serta operasi kotor.

2.13 Terapi Antibiotik Pada *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

Menghindari terjadinya infeksi pada pasien BPH , perlu adanya tindakan pencegahan dengan pemberian terapi antibiotika. Penggunaan antibiotika ditujukan untuk menurunkan jumlah bakteri tersebut sampai dibawah titik kritis, sehingga kan mencegah terjadinya infeksi (Chamber, 2011). Antibiotik profilaksis dinjurkan pada pasien bedah karena dapat atau mengurangi kejadian infeksi yang disebabkan oleh kuman pada saat operasi. Antibiotik yang biasanya digunakan pada pasien BPH dan membunuh mikroorganisme meliputi antibiotik golongan sefalosporin, penisilin, aminoglikosida, dan kuinolon (Anonim, 2011).

2.13.1. Antibiotik Aminoglikosida

Aminoglikosida adalah antibiotik dngan struktur kimia yang bervariasi, mengandung basa deoksistreotamin atau streptidin dan gula amino 3-aminoglukosa, 6-aminoglukosa, 2,6-diaminoglukosa, garosamin, D-glukosamin, L-N metilglukosamin, neosamin dan purpurosamin. Pada umumnya merupakan senyawa bakteresid, dapat menghambat pertumbuhan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif serta efektif terhadap mikrobakteri. Dalam bentuk garam sulfat atau hidroklorida bersifat mudah larut dalam air, tidak dabsorbsi oleh saluran cerna sehingga untuk pemakaian sistemik tidak dapat diberikan secara oral dan harus diberikan secara parenteral, biasanya melalui injeksi intramuscular. Turunan aminoglikosida yang sering digunakan antara lain adalah streptomisin, kanamisin, gentamisin, neomisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, dibekasin dan spektinomisin.

2.13.2 Antibiotik Kuinolon

Kuinolon (fluorokuinolon) adalah antibiotic *broad spectrum* yang mempunyai mekanisme menghambat sisntesis asam nukleat. Obat ini menghambat kerja DNA tirase (topoisomerase II), merupakan enzim yang bertanggung jawab pada terbuka dan tertutupnya lilitan DNA bakteri (Katzung, 1998). Kuinolon bersifat bakterisid, terutama aktif terhadap bakteri gram negatif,

Obat yang termasuk golongan kuinolon adalah siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, lomefleksin dan levofloksasin (Triono dan Puwoko 2011).

2.13.3 Antibiotika Penisilin

Antibiotika Penisilin adalah salah satu senyawa β -laktam, merupakan antibiotik yang paling efektif dan paling luas digunakan. Penisilin aktif terhadap mikroorganisme gram positif, kokus gram negatif dan bakteri anaerob yang tidak memiliki enzim β -laktamase. Penisilin juga memiliki sedikit aktivitas terhadap mikroorganisme gram negatif batang. Modifikasi struktur telah menghasilkan senyawa-senyawa dengan spektrum antibakteri yang lebih luas (misalnya ampicilin), serta ketahanan terhadap hidrolisis oleh enzim β -laktamase (misalnya nafsilin).

2.13.3 Antibiotik Sefalosporin

Pada awalnya, turunan sefalosporin didapatkan sebagai hasil isolasi ekstrak jamur *Cephalosporium acremonium*. Dari jamur ini dapat diisolasi tiga antibiotika diantaranya adalah seflosporin C. dari senyawa inilah kemudian dilakukan modifikasi molekul untuk mendapatkan turunan sefalosporin yang digunakan sekarang ini. Banyak senyawa semisintetik turunan sefalosporin didapat sebagai hasil reaksi antara asam 7 aminosefalosporinat (7-ACA), suatu produk hidrolisis sefalosporin C, dengan gugus atau senyawa yang sesuai (Siswandono dan Soekardjo, 2008). Sefalosporin dibagi menjadi 4 generasi berdasarkan aktivitas antimikrobanya :

2.13.3.1 Sefalosporin Generasi Pertama

Sefalosporin generasi pertama memperlihatkan spektrum antimikroba yang terutama aktif terhadap Gram-positif. Keunggulan dari penisilin adalah aktifitasnya terhadap bakteri penghasil penisilinase. Golongan ini efektif terhadap sebagian besar *S.aureus* dan *Streptococcus* termasuk *S.pyogenes*, *S.viridans*, *S.pneumoniae*. Bakteri Gram-positif yang juga sensitive adalah *S.anaerob*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogens* dan *Corynebacterium diptheriae*. Aktivitas antimikroba berbagai jenis sefalosporin generasi pertama sama satu dengan yang lain, hanya sefalotin sedikit 27 lebih aktif terhadap *S.aureus*. Mikroba yang resisten antarlain adalah strain *S.aureus* resisten metisilin,

S.epidermidis dan *S.faecalis* (Istiantoro dan Gan, 2012). Contoh obat sefalosporin golongan pertama yaitu sefalekssin, sefadroksil, sefradin, sefalotin dan sefalozin. Namun dalam pengobatan untuk pasien infeksi saluran kemih yang biasa digunakan yaitu Sefalekssin dan Sefadroksil.

2.13.3.2 Sefalosporin Generasi Kedua

Golongan ini kurang aktif terhadap bakteri Gram-positif dibandingkan dengan generasi pertama, tetapi lebih aktif terhadap kuman Gram-negatif, misalnya *H.influenza*, *P.mirabilis*, *E.coli* dan *klebsiella*. Terhadap *P.auroginosa* dan *enterococcus* golongan ini tidak efektif. Untuk infeksi saluran empedu golongan ini tidak dianjurkan karena dikhawatirkan *enterococcus* termasuk salah satu penyebab infeksi. Sefoksitin aktif terhadap kuman anaerob (Istiantoro dan Gan, 2012). Contoh obat sefalosporin generasi kedua yaitu sefaklor, sefuroksim, sefamandol, sofmetazol dan sefotetan.

2.13.3.3 Sefalosporin Generasi Ketiga

Golongan ini umumnya kurang aktif dibandingkan dengan generasi pertama terhadap kokus Gram-positif, tetapi jauh lebih aktif terhadap *enterobacteriaceae*, termasuk strain penghasil penisilinase. Seftazidim dan sefoperazon aktif terhadap *P.aurogenosa* contohnya adalah sefeperazone, sefotaksim, seftriakson, sefibuten, sefotiam dan sefixim (Katzung, 2007).

2.13.3.3 Sefalosporin Generasi Keempat

Sefalosporin generasi keempat diindikasikan untuk pengobatan empirin infeksi nosokomial, ketika sudah diantisipasi terjadinya resistensi antibiotik β -laktamase yang diinduksi secara kromosomal. Sebagai contoh, sefepim memiliki aktifitas yang lebih baik terhadap isolate nosokomial *Enterobacter*, *Citrobacter* dan *Serratia spp.* dibandingkan dengan seftazidim dan piperasilin. Antibiotik golongan keempat mempunyai spektrum aktivitas lebih luas dari generasi ketiga dan lebih stabil terhadap hidrolisis oleh betalaktamase. Antibiotik ini dapat berguna untuk mengatasi infeksi kuman yang resisten terhadap generasi ketiga (Istiantoro dan Gan, 2012). Contoh obat dari generasi keempat yaitu sefepim dan sefpirom.

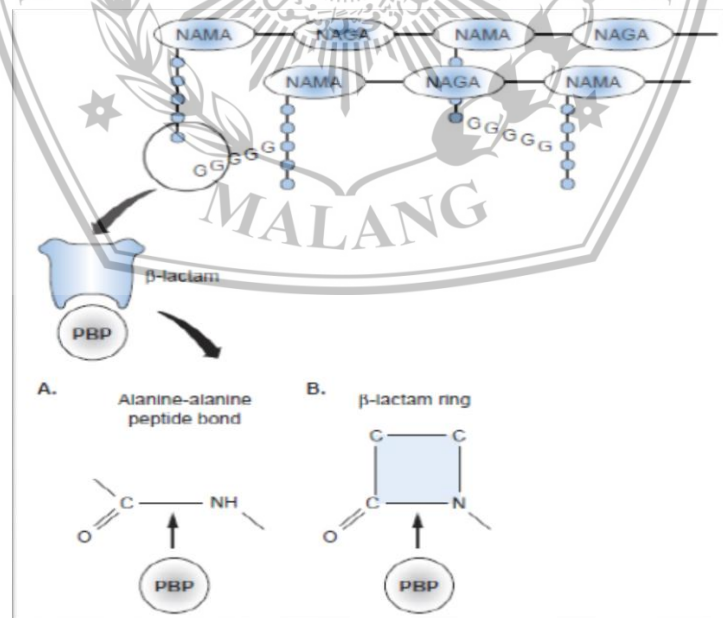
2.13.3.4 Antibiotika Golongan Lain

Meropenem merupakan golongan *carbapenem* yang telah dibuktikan dapat

mencapai konsentrasi yang baik dalam jaringan prostat. Imipenem dapat mencapai kadar 5,3 mg / kg di jaringan prostat setelah di berikan 55-155 menit melalui intravena pada pasien BPH (Charalabopoulos, *et al.*, 2003). Selain itu, golongan trimetoprim, sulfametoksazol, dan golongan makrolida seperti eritromisin, telah di buktikan memiliki daya penetrasi yang tinggi pada jaringan prostat, dan mampu mencapai kadar yang tinggi dalam cairan prostat (Charalabopoulos, *et al.*, 2003).

2.13.4 Mekanisme Aksi Sefalosporin

Aktivitas antimikroba sefalosporin yang merupakan antibiotik β -laktam dihasilkan melalui aksi pencegahan *cross-linkage* (sambungan silang) atau transpeptidasi (Neal, 2012). Pada bakteri, suatu subunit baru N-acetylmuramic acid (NAMA) dan N-asetilglukosamin (NAGA) disakarida dengan rantai samping peptida yang melekat terkait dengan satu polimer peptidoglikan. Hal ini dapat terjadi oleh kovalen dari jembatan glisin (G) dari satu peptida rantai samping ke sisi lainnya melalui aksi enzimatik dari PBPs. Antibiotik β -laktam akan mengikat PBP dan mencegah *cross-linkage* dari jembatan glisin ke rantai samping peptida, sehingga menghalangi penggabungan subunit disakarida menjadi polimer peptidoglikan (Hauser, 2013).



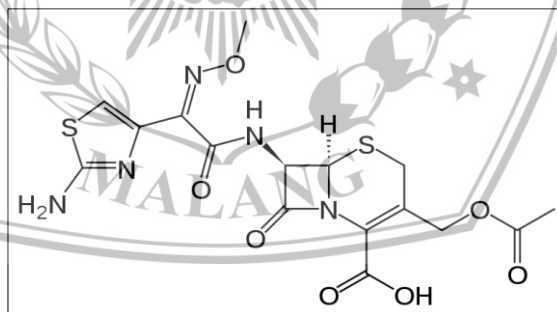
Gambar 2.6 Mekanisme inhibisi PBP oleh β -laktam (Hauser, 2013).

Yang menyebabkan tidak stabil, kemudian sel mengalami lisis (pecah), baik akibat tekanan osmotik atau aktivasi autolisins (Kisgen, 2015). Karena dinding sel mengalami lisis, sehingga menyebabkan keluarnya semua komponen di intrasel dan menyebabkan kematian bakteri.

2.12.5 Penggunaan Sefotaksim pada *Benign Prostatic Hyperplasia* (BPH)

Sefotaksim adalah antibiotik golongan sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai khasiat bakterisidal, bekerja dengan menghambat sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. Sefotaksim stabil terhadap hidrolisis β -laktamase, maka Sefotaksim digunakan sebagai alternatif lini pertama pada bakteri yang resisten terhadap penisilin. Sefotaksim memiliki aktivitas spektrum yang lebih luas terhadap organisme gram positif dan negatif. Akan tetapi aktivitas Sefotaksim lebih poten terhadap bakteri Gram negatif. Hal ini terbukti dari hasil rekapitulasi pemeriksaan kultur dan sensitivitas (Liu, et al, 2014).

Oleh karena spektrumnya yang luas, sefotaksim digunakan untuk berbagai infeksi yang disebabkan oleh bakteri seperti *E. coli*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *S. aureus*, *E. coli*, dan *Klebsiella* spp. Selain itu pada penyakit meningitis, sefotaksim dapat melintasi sawar darah–otak lebih baik dari sefuroksim.



Gambar 2.7 Struktur Kimia Sefotaksim

2.12.6 Mekanisme Kerja Sefotaksim

Sefotaksim adalah antibiotic golongan sefalosporin generasi ketiga yang mempunyai khasiat bakterisidal dan bekerja dengan menghambat sintesis mukopeptida pada dinding sel bakteri. Cefotaxime sangat stabil terhadap hidrolisis beta laktamease, maka Cefotaxime digunakan sebagai alternatif lini pertama pada bakteri yang resisten terhadap Penisilin. (Suratman, 2012).

Pada percobaan penghambatan dengan *E. Coli* dan fraksi dinding sel *Pseudomonas aeruginosa* sefotaksim telah menunjukkan bahwa sefotaksim memiliki afinitas yang besar protein pengikat penisilin. Afinitas ini dapat menjelaskan bagaimana potensi bakterisidal atau kemampuan untuk membunuh kumannya sangat tinggi. (LeFrock, et al, 1982).

2.12.7 Dosis Sefotaksim

Sefotaksim merupakan obat yang sangat aktif terhadap berbagai kuman gram-negatif maupun gram-positif aerobik. Aktifitasnya terhadap *B.fargilis* sangat lemah dibandingkan dengan klindamisin dan metronidazol. Waktu paruh plasma sekitar 1 jam dan diberikan setiap 4 sampai 6 jam. Metabolitnya ialah desasetilsefotaksim yang kurang aktif. Dosis obat untuk orang dewasa ialah 2-12g/hari IM atau IV yang dibagi dalam 3-6 dosis. Didalam keadaan gagal ginjal diperlukan penyesuaian dosis. Sefotaksim tersedia dalam bentuk bubuk obat suntik 1, 2 dan 10g.

Tabel II.4 Dosis obat golongan sefalosforin

Nama	Nama Dagang	Dosis dan Bentuk	Aturan pemakaian untuk dewasa: dosis harian, jalur & dosis interval
Sefadroksil	Duricef, Ultracef	500 mg kapsul, 1g tab, 125 mg/5ml susp 250 mg/5ml susp 500 mg/5ml susp	1-2 g/hari po, 1-2 x/hari
Sefazolin	Ancef, Kefzol, Zolicef	0,25 g, 0,5 g, 1g ampul 5g, 10g, 20 g ampul	2-6 g/hari IV atau IM tiap 8 jam
Sefiksim	Suprax	200 mg, 400 mg tab 100 mg/5 ml susp	400 mg/hari po, 1-2 g x/hari
Sefmetazol	Zefazon	1 g, 2g ampul	4-8 g/hari IV tiap 8-12 jam
Sefonisid	Monocid	0,5 g, 1g, 10g ampul	1-2 g/hari Ivatau IM 1 dosis/hari
Sefoperason	Cefobid	0,5 g, 2 g, 10 g ampul	2-8 g/hari IV atau IM tiap 12 jam

Seforanida	Precef	0,5 g, 1 g ampul	1-3 g/hari IV atau IM tiap 12 jam
Sefotaksim	Claforan	0,5 g, 1g, 2g, 10g/vial	2-12 g/hari IV atau IM tiap 6 jam
Sefotetan	Cefotan	1g, 2g, 10g ampul	2-18 g/hari IV atau IM tiap 12 jam
Sefoksitin	Mefoxin	1g, 2g, 10g ampul	2-18 g/hari IV atau IM tiap 4-6 jam

2.12.8. Farmakokinetika sefotaksim

Sefotaksim memiliki waktu paruh dalam plasma sekitar 1 jam, dan obat hendaknya diberikan setiap 4 sampai 8 jam untuk infeksi yang serius. Obat ini di metabolisme secara *in vivo* menjadi desasetilsefotaksime, yang tidak begitu aktif sebagian besar senyawa induknya. Namun, metabolitnya ini bekerja secara sinergis bersama-sama senyawa induknya untuk melawan mikroba tertentu. Beberapa sefalosporin (contohnya, sefotaksim, seftriakson dan sefeksim) berpenetrasi ke dalam CSF dalam kadar yang cukup untuk pengobatan meningitis, dan infeksi yang lainnya. (Goodman & Gilman, 2010).

Tabel II.5 Data Farmakokinetika (Goodman & Gilman, 2010).

Jenis Sefalosporin	Cara Pemberian	Ikatan Protein Plasma (%)	$t_{1/2}$ plasma (jam)	Ekskresi dalam Urin (%)	Efek Probenesid
Sefotaksim	IV dan IM	40-50	1.1	90 (50)*	+
Seftriakson	IV dan IM	83-96	8	60-80	-
Seftazidin	IV dan IM	17-20	1.8	75-85	-
seftizoksim	IV dan IM	30	1.8	90	+
sefoperazon	IV dan IM	82-93	2.1	30***	-

2.12.9. Mekanisme Resistensi sefotaksim

Resisten sefotaksim biasanya menunjukkan hidrolisis pada cincin β -laktam. Sefotaksim, dan sefalosporin generasi-ketiga lebih resisten terhadap hidrolisis oleh

β -laktamase yang dihasilkan bakteri gram-negatif dari pada sefalosporin generasi pertama. Sefalosporin generasi ketiga misalnya sefotaksim sangat rentan terhadap hidrolisis β -laktamase yang dikodekan dalam kromosom dan dapat diinduksi. Induksi melalui pengobatan infeksi akibat basil gram-negatif aerobik dengan sefalosporin generasi-kedua atau generasi-ketiga dan/atau imipenem dapat menyebabkan resistensi terhadap semua sefalosporin generasi-ketiga termasuk sefotaksim. (Goodman & Gilman, 2010).

